

## 水酸化 PCB (OH-PCB) 胎児期曝露による母児甲状腺機能への影響

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授  
研究分担者 梶原 淳睦 福岡県保健環境研究所保健科学部生活化学課長

### 研究要旨

水酸化 PCB(OH-PCB)は、PCB が生体内で代謝を受け産生される物質である。近年 OH-PCB が PCB と同様に生体内に蓄積し、妊娠中の曝露により胎盤を透過して胎児へ移行することが報告されているが、胎児の発育に必要な母児甲状腺ホルモン値への影響はほとんど研究されていない。そこで本研究では、妊娠期の母体血中 OH-PCB 曝露と母児甲状腺ホルモン値 (TSH、FT4) との関連を検討した。2003 年～2005 年に同一産科医院にて参加登録した母児 514 組のうち、母体血中 OH-PCB 濃度および甲状腺ホルモン値の両方が得られた母 205 名、児 219 名 (うち男児 103 名、女児 116 名) を解析対象として重回帰分析を行った。その結果、母体血中 OH-PCB 濃度と母児甲状腺ホルモン値との間に crude 解析、交絡要因で調整を行った adjust model での解析ともに有意な関連は認められなかった。今後、さらに詳細な異性体レベルの解析や代謝遺伝子多型が及ぼす PCB 濃度と OH-PCB 濃度との関係も含めて甲状腺ホメオスターシスへの影響を検討し、学童期まで追跡して神経発達や体格成長へ及ぼす影響も評価する必要がある。

### 研究協力者

伊藤 佐智子  
(北海道大学環境健康科学研究教育センター)  
戸高 尊 (九州大学医学部学術研究員)

### A. 研究目的

PCB は毒性が発見されたのち国内で 1972 年に製造が中止され、2004 年にストックホルム条約でその使用と廃棄が禁止された。しかし PCB を含む製品は現在も使用され、安定性と長期にわたる蓄積性のため、環境中や生体から検出され続けている (Schechter 2001)。これまで PCB 胎児期曝露が生後の神経発達を妨げるという報告があり (Grandjean et al. 2001、Jacobson and Jacobson 1996)、成人よりも環境物質に脆弱とされる胎児への影響検討が注目されてきた。

PCB の一部は生体内で Cytochrome450 による酸化を受けた後、大部分が OH-PCB

へ代謝され速やかに体外へ排出されるとされてきたが、近年 OH-PCB は PCB 同様生体内や環境中に蓄積することが報告されている (Letcher et al. 2000)。そのため OH-PCB のヒトへの健康影響が懸念されているが、生体内における PCB の代謝経路は明らかになっていない。またこれまで PCB の健康影響とされてきたものが本来は OH-PCB の影響である可能性があり、早急に解明が必要である。OH-PCB は PCB よりも甲状腺ホルモンによく似た構造を有し、Transthyretin (TTR) と強い結合力を有することから (Brouwer et al. 1998)、PCB よりも体内の甲状腺機能維持へ強く影響を与えるとされており、これまで血清中の OH-PCB 濃度と甲状腺ホルモン FT4 との間に負の関連がみられたが、PCB 濃度と FT4 とは関連がみられなかった (Sandau et al. 2002) という報告や PCB、OH-PCB 濃度ともに T3 との関連がみられ

たという報告（Dallaire et al. 2009）があるが、一致した結果は得られていない。甲状腺ホルモンは胎児発育において重要な役割を示し、胎児は自らの甲状腺が分泌を開始するまでの妊娠初期は母親の甲状腺ホルモンに依存している（de Escobar et al. 2004；Calvo et al. 2002）。OH-PCB は胎盤通過性を有し、母体血中より臍帯血中の OH-PCB/PCB 濃度比が高い（Kawashiro et al. 2008）ことから、感受性が高い胎児への影響を直ちに明らかにする必要があるが、OH-PCB 胎児期曝露による児甲状腺機能への影響についての疫学報告はわずか 1 報である（Dallaire et al. 2009）。さらに甲状腺ホルモンは児の脳神経発達に重要な役割を示すことが知られており、脳神経の発生・発育時期の甲状腺機能異常は脳神経発達障害を招くと考えられる（Haddow et al. 1999）。これまでに OH-PCB 曝露と 5-6 歳の注意力低下との関連が報告され（Roze et al. 2009）、また男児において臍帯中の OH-PCB 濃度と 2 歳、5 歳時の体重との関連がみとめられたとの報告があるが（Yonemoto et al. 2011、Yonemoto et al. 2012）、これらの結果は OH-PCB 曝露による甲状腺ホルモン値変動を介している可能性がある。しかし、胎児期 OH-PCB 曝露による生後の行動情緒や体格成長へ影響を与える可能性については研究が不足しており十分な結果が得られていないため、わが国における早急な検討と予防対策が急務である。

そこで本研究では、一般生活環境レベルでの OH-PCB の妊娠期曝露が及ぼす母児甲状腺ホルモン値への影響を検討することを目的とした。

## B．研究方法

2003 年から前向き出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道研究」を実施中であり、そのうち 2003 年～2005 年に参加登録を行い、2005 年までに札幌市内

同一産科医院にて出産を終えた母児 514 組を対象とした。

妊婦とその配偶者の既往歴、教育歴、世帯収入、喫煙状況などの対象者の属性は妊娠中期から後期に実施した自記式調査票、児の性別、出生時体重、出産経歴などの出生時所見は医療診療録から得た。OH-PCB 曝露評価のため、妊娠中期から後期に採血を行い、貧血のために妊娠中に採血ができなかったものは分娩後に実施した。母体血中 OH-PCB 濃度は福岡県保健環境研究所で測定し、また母児甲状腺ホルモン値（TSH、FT4）は、札幌市が実施しているマスキングの結果を用いた。

母体血中 OH-PCB 濃度と母児甲状腺ホルモン値の関連については多変量解析を行った。多変量解析の独立変数は、母体血中 OH-PCB 濃度とした。なお、OH-PCB 濃度、母児 TSH、FT4 値は常用対数変換して解析に用いた。従属変数は、母児 TSH、FT4 値とし、母親は出産時年齢、非妊娠時 BMI、出産回数、OH-PCB 測定用採血時期で、児は母親の出産時年齢、非妊娠時 BMI、出産回数、OH-PCB 測定用採血時期に加え、在胎週数、出生時体重、生下時採血日数、帝王切開の有無で調整して性別ごとに重回帰分析を行った。また、他物質の影響も考慮し、母児ともに PFOS、PFOA 濃度での調整も行った。統計解析には SPSS for Windows、version 16.0J を用い、 $p < 0.05$  を統計学的有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り

扱った。

### C．研究結果

514 組の母児のうち、母体血中 OH-PCB 濃度と濃度が得られた 231 名の母親について、母体血中 OH-PCB 濃度と濃度の平均は 35.1pg/g-wet であった。この値は諸外国および国内と比較して低い数値であった。また、甲状腺ホルモン値との関連検討は OH-PCB 測定値および甲状腺ホルモン値の両方を有する母 205 名、児 219 名（うち男児 103 名、女児 116 名）を解析対象とし、母体血中 OH-PCB 濃度と母児甲状腺ホルモン値との間に crude 解析、交絡要因で調整を行った adjust model 解析ともに有意な関連は認められなかった。（表）

### D．考察

本研究では、一般生活環境レベルでの妊娠中 OH-PCB 暴露による母児甲状腺ホルモン値への影響について検討を行ったが、母児ともに有意な関連は認められなかった。

本研究の母体血中 OH-PCB 濃度は先行研究における妊婦と比較して低い濃度であった（Kawashiro et al. 2008; Park JS et al. 2007）。これまでの報告では OH-PCB の体内濃度は代謝前の物質である PCB の濃度と相関がみられ、本研究でも一致した結果が得られた。本研究では事前にコホート内妊婦 20 名の体内 PCB 濃度を過去の報告と比較したところ、PCB の濃度はヨーロッパ諸国より低く、千葉県柏市とインドでの報告よりやや高かったが、OH-PCB/PCB 濃度比は最も低い値を示した（Dirtu AC et al. 2010、Eguchi A et al. 2012、Gómara B et al. 2012、Kawashiro et al. 2008、Soechitram SD et al. 2004、Fångström et al. 2002）。

これは申請者らのコホート内妊婦では他のコホート対象者と比較して、環境中か

らの曝露量が低いことに加え、体内の PCB から OH-PCB への代謝能力が低い、または OH-PCB 体外排泄能力が高いため、体内 OH-PCB 濃度が低くなっている可能性も考えられる。妊娠期は体内の異物動態が変化する時期であるため PCB の代謝環境の変化や個々の代謝能力の違いによることが考えられるが、これまでヒトにおける PCB、OH-PCB の代謝経路は明らかになっておらず、個々人の生体内代謝環境による血中濃度差についての疫学研究はない。今後は代謝遺伝子多型も含めた検討が必要である。また、高塩基の PCB は水酸化されにくく、低塩基の PCB は水酸化されやすいことから、総 PCB 濃度が高値であっても総 OH-PCB 濃度は PCB の異性体の種類によることが多い。よって、PCB および OH-PCB 異性体ごとの検討が今後必要とされる。

児の胎児期 OH-PCB 曝露による甲状腺ホルモン値への影響はみとめられず、これは過去の報告と一致していた（Dallaire et al. 2009）。しかし、Yonemoto らの報告では臍帯中の OH-PCB 濃度と 2 歳時、5 歳時の体重との関連がみられたことから（Yonemoto et al. 2012）、胎児期の OH-PCB 曝露が生後も長期にわたって影響を及ぼすと考えられ、継続的な調査が必要と思われる。甲状腺ホルモンについては、母親の妊娠初期における甲状腺機能低下症と児の IQ 低下や神経心理学発達悪化との関連を示す報告があることから（Haddow et al. 1999）、胎児初期における母親の甲状腺ホルモン値が非常に重要であることが知られている。ラットでの動物実験では母ラットの OH-PCB 曝露後に胎児血清中 T4 値の低下と TSH 値の増加がみられた（Meerts et al. 2002）。T4 値の低下という点では PCB 曝露と同様の結果がみられ（Morse et al. 1996）、これは本来生体内で代謝された OH-PCB による影響であった可能性もある。しかし、ヒトについては

報告が少なく、代謝前の物質である PCB との結果の比較を行いながらさらに検討が必要である。

## E . 結論

母体血中 OH-PCB 濃度の妊娠期曝露による母児甲状腺ホルモン値への影響はみとめられなかった。今後、OH-PCB 異性体レベルでの解析や、個人の代謝遺伝子多型が及ぼす PCB 濃度と OH-PCB 濃度との関係も含め、甲状腺ホメオスターシスへの影響を検討し、学童期まで追跡して神経発達や体格へ及ぼす影響も評価する必要があると考える。

## F . 研究発表

### 1) 論文発表

なし

### 2) 学会発表

なし

## G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 参考文献

1. Schecter A, Cramer P, Boggess K, Stanley J, Pöpke O, Olson J, Silver A, Schmitz M. 2001. Intake of dioxins and related compounds from food in the U.S. population. *J Toxicol Environ Health A*. May 11;63(1):1-18.
2. Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, et al., 2001.

Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol*. Jul-Aug;23(4):305-17.

3. Jacobson JL, Jacobson SW. 1996. Dose-response in perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): the Michigan and North Carolina cohort studies. *Toxicol Ind Health*. May-Aug;12(3-4):435-45.
4. Letcher RJ, Klasson Wehler E, Bergman Å. 2000. Methyl sulfone and hydroxylated metabolites of polychlorinated biphenyls. In: *New Types of Persistent Halogenated Compounds* (Paasivirta J, ed). Berlin:Springer-Verlag, 315-359.
5. Brouwer A, Morse DC, Lans MC, Schuur AG, Murk AJ, Klasson-Wehler E, Bergman A, Visser TJ. 1998. Interactions of persistent environmental organohalogens with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health. *Toxicol Ind Health*. Jan-Apr;14(1-2):59-84.
6. Sandau CD, Ayotte P, Dewailly E, Duffe J, Norstrom RJ. 2002. Pentachlorophenol and hydroxylated polychlorinated biphenyl metabolites in umbilical cord plasma of neonates from coastal populations in Québec. *Environ Health Perspect*. Apr;110(4):411-7.
7. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. 2004. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin*

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

- Endocrinol Metab. Jun;18(2):225-48.
8. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Morreale de Escobar G. 2002. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr;87(4):1768-77.
  9. Kawashiro Y, Fukata H, Omori-Inoue M, Kubonoya K, Jotaki T, Takigami H, Sakai S, Mori C. 2008. Perinatal exposure to brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls in Japan. *Endocr J.* Dec;55(6):1071-84.
  10. Dallaire R, Muckle G, Dewailly E, Jacobson SW, Jacobson JL, Sandanger TM, Sandau CD, Ayotte P 2009. Thyroid hormone levels of pregnant inuit women and their infants exposed to environmental contaminants. *Environ Health Perspect.* Jun;117(6):1014-20.
  11. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, 1999. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* Aug 19;341(8):549-55.
  12. Roze E, Meijer L, Bakker A, Van Braeckel KN, Sauer PJ, Bos AF. 2009. Prenatal exposure to organohalogen, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect.* Dec;117(12):1953-8.
  13. Yonemoto J., Kawahara J., Sone H., Hattori T, Matsumura T, Sugama S, Hamaguchi M, Ohya Y (2012) PRENATAL EXPOSURE TO OH-PCBs IN RELATION TO PHYSICAL DEVELOPMENT IN A BIRTH COHORT (T-Child) AT 5 YEARS OF AGE. 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Organohalogen Compounds, 74
  14. Yonemoto J., Kawahara J., Sone H., Hattori T., Matsumura T., Ohya Y., Sugama S. (2011) Prenatal exposure to OH-PCBs in relation to body weight and neurodevelopment. 31th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abstract of 31th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, 73, 1211-1214
  15. Park JS, Linderholm L, Charles MJ, Athanasiadou M, Petrik J, Kocan A, Drobna B, Trnovec T, Bergman A, Hertz-Picciotto I. 2007. Polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites (OH-PCBS) in pregnant women from eastern Slovakia. *Environ Health Perspect.* Jan;115(1):20-7.
  16. Dirtu AC, Jaspers VL, Cernat R, Neels H, Covaci A. 2010. Distribution of PCBs, their hydroxylated metabolites, and other phenolic contaminants in human serum from two European countries. *Environ Sci Technol.* 2010 Apr 15;44(8):2876-83.
  17. Eguchi A, Nomiyama K, Devanathan G, Subramanian A, Bulbule KA, Parthasarathy P, Takahashi S, Tanabe S. 2012. Different profiles of anthropogenic and naturally

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

produced organohalogen compounds in serum from residents living near a coastal area and e-waste recycling workers in India. *Environ Int.* 2012 Oct 15;47:8-16.

18. Gómará B, Athanasiadou M, Quintanilla-López JE, González MJ, Bergman A. 2012. Polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites in placenta from Madrid mothers. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2012 Jan;19(1):139-47.
19. Soechitram SD, Athanasiadou M, Hovander L, Bergman A, Sauer PJ. 2004. Fetal exposure to PCBs and their hydroxylated metabolites in a Dutch cohort. *Environ Health Perspect.* 2004 Aug;112(11):1208-12.
20. Fångström B, Athanasiadou M, Grandjean P, Weihe P, Bergman A. 2002. Hydroxylated PCB metabolites and PCBs in serum from pregnant Faroese women. *Environ Health Perspect.* 2002 Sep;110(9):895-9.
21. Meerts IA, Assink Y, Ceniñ PH, Van Den Berg JH, Weijers BM, Bergman A, Koeman JH, Brouwer A. 2002. Placental transfer of a hydroxylated polychlorinated biphenyl and effects on fetal and maternal thyroid hormone homeostasis in the rat. *Toxicol Sci.* Aug;68(2):361-71.
22. Morse DC, Wehler EK, Wesseling W, Koeman JH, Brouwer A. 1996. Alterations in rat brain thyroid hormone status following pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254). *Toxicol Appl Pharmacol.* Feb;136(2):269-79.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

Table. Results of multiple linear regression analyses in maternal and infant serum TSH and FT4 by maternal OH-PCB levels

variables	log <sub>10</sub> transformed TSH				log <sub>10</sub> transformed FT4			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	B (95%CI)	p-value	B (95%CI)	p-value	B (95%CI)	p-value	B (95%CI)	p-value
<b>log<sub>10</sub> transformed OH-PCB (pg/g)</b>								
Mothers (n=205)	0.070 (-0.083 to 0.223)	0.369	0.023 (-0.166 to 0.212) <sup>a</sup>	0.809	-0.025 (-0.079 to 0.030)	0.373	0.015 (-0.049 to 0.080) <sup>a</sup>	0.638
Male infants (n=103)	0.067 (-0.167 to 0.300)	0.572	0.085 (-0.213 to 0.382) <sup>b</sup>	0.568	-0.025 (-0.078 to 0.027)	0.339	0.009 (-0.059 to 0.077) <sup>b</sup>	0.797
Female infants (n=116)	0.083 (-0.107 to 0.272)	0.389	0.144 (-0.077 to 0.366) <sup>b</sup>	0.199	0.025 (-0.026 to 0.077)	0.331	0.028 (-0.033 to 0.088) <sup>b</sup>	0.362

<sup>a</sup>; adjusted for maternal age at delivery, BMI, parity, Log10 transformed PFOS and PFOA, blood sampling period of OH-PCBs and PFCs (PFOS, PFOA).

<sup>b</sup>; adjusted for maternal age at delivery, parity, maternal BMI, gestational weeks, birth weight, experience of cesarean operation, Log10 transformed PFOS and PFOA, maternal blood sampling period of OH-PCBs and PFCs (PFOS, PFOA), blood sampling day after birth of thyroid hormones.

Statistically significant; \* p < 0.05, \*\* p < 0.01.